

Mathias Konstandin  
Dr. med.

## **Einfluß von Immunsuppressiva auf kostimulatorische Signale der T-Zellaktivierung: Cofilindepshosphorylierung und Lck-Konversion**

Geboren am 11.02.1976

Reifeprüfung am 06.06.1995 in Saarlouis

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002

Physikum am 26.09.1997 an der Universität des Saarlandes in Homburg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Stockholm, Schweden

Staatsexamen am 27.5.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Frau PD Dr. med. Yvonne Samstag

Zur vollständigen T-Zellaktivierung werden zwei Signale benötigt: zum einen ein antigenspezifisches Signal über den T-Zellrezeptor (TZR) und zum anderen sogenannte kostimulatorische Signale über Oberflächenmoleküle wie z.B. CD2 oder CD28. Erhält die T-Zelle nur das erste Signal des TZR ohne weitere Stimuli, geht sie in den Zustand der Anergie über, ohne das Antigen zu bekämpfen. Kostimulatorische Signalwege stellen daher interessante Zielstrukturen zur Immunmodulation dar. In unserer Arbeitsgruppe wurden solche Signalwege charakterisiert: Das Aktin-bindende Protein Cofilin und die Tyrosinkinase p56lck sind wichtige Komponenten kostimulatorischer Signalkaskaden in humanen T-Zellen. In ruhenden T-Zellen liegt Cofilin vor allem in seiner an Serin 3 phosphorylierten, inaktiven Form vor. Die Tyrosinkinase Lck ist in ruhenden T-Zellen nicht an Serinresten phosphoryliert. Erst nach Kostimulation über den TZR plus akzessorische Rezeptoren (z.B. CD2 und CD28) verändern die beiden Proteine diesen Phosphorylierungszustand: Cofilin wird an Serin 3 dephosphoryliert, p56lck an Serin 59 phosphoryliert (Lck-Shift; Lck-Konversion).

In der Transplantationsmedizin kann es trotz immunsuppressiver Therapie zu Abstoßungsreaktionen kommen, da Patienten auf Immunsuppressiva unterschiedlich gut ansprechen und die immunsuppressiven Medikamente auch nicht alle Signalkaskaden inhibieren. Ein weiteres Problem ist, daß derzeit in der Klinik verwendete Immunsuppressiva lebenslang gegeben werden müssen und das gesamte Immunsystem antigenunspecific unterdrücken. Dadurch steigt das Risiko, an einer Infektion oder an einem Tumorleiden zu erkranken. Könnte man nun das Immunsystem antigenspezifisch beeinflussen, wären solche Nebenwirkungen vermeidbar. Durch eine gezielte Unterbrechung kostimulatorischer Signale (z.B. unmittelbar nach Transplantation bei gleichzeitiger Abwesenheit anderer Fremdantigene) könnte es möglich sein, eine antigenspezifische Transplantat-Toleranz zu induzieren. Anschließend könnte die immunsuppressive Medikation möglicherweise sogar abgesetzt werden.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die derzeit in der Klinik verwendeten Immunsuppressiva Cyclosporin A, FK506, Mycophenolic Acid, Leflunomid, Rapamycin und Dexamethason die beiden oben beschriebenen kostimulatorischen Signale in menschlichen T-Lymphozyten hemmen. Dazu wurden PBMC nach Inkubation mit den verschiedenen Immunsuppressiva über CD3xCD28- oder CD2-Antikörper stimuliert und anschließend die Cofilinaktivierung bzw. der Lck-Shift dargestellt. Die Wirksamkeit der Substanzen wurde durch Inhibition der Proliferation bzw. der IL-2-Synthese nachgewiesen. Eine gleichzeitige

Zelltoxizität der verwendeten Medikamente wurde mittels Durchflußzytometrie ausgeschlossen. Es konnte gezeigt werden, daß die hier getesteten Immunsuppressiva die kostimulatorischen Signale Cofilinphosphorylierung und Lck-Konversion nicht inhibieren. Für die Induktion einer antigenspezifischen Toleranz müssen neue Substanzen entwickelt werden, die Signalkaskaden der Kostimulation wie die Cofilinaktivierung und die Lck-Konversion blockieren und gleichzeitig – im Gegensatz zu den meisten der hier untersuchten Medikamente – das TZR-vermittelte Erstsinal intakt lassen.